

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

927

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Pierre DERBOUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Février 1935, à Bagnols sur Ceze (Gard)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DES DYSGENESIES GONADIQUES

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Pierre DERBOUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Février 1935, à Bagnols sur Ceze (Gard)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DES DYSGENESIES GONADIQUES

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

UNIVERSITEIT DE NEDERLANDSE INDIE

THÈSE

Année 1883

DOCTORAT EN MÉDECINE

Par M. J. J. J. J.

Présentée

Aux Examinateurs des Facultés de Médecine
de la Faculté de Médecine de Leyde (Général)



Présentée et soutenue

A PROPOS DES DYSPEPTIQUES GASTRIQUES

Président : M. J. J. J. J. J.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE

2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
Boucicaut	SOULIÉ (P.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cochin	BARIÉTY (M.)
Hôtel-Dieu	SÈZE (S. de)
Lariboisière	DREYFUS (G.)
Pitié	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Foch (Suresnes)	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	COSTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	ROUX (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	PADOVANI (P.)
Clinique toxicologique	DOMART (A.)
Clinique traumatologique	POILLEUX (F.)
Sémiologie médicale	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	TURPIN (R.)
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAÏ (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHT (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILNAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHÉ (J.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DFSIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mon Père

A Ma Mère

A Ma Femme

A Mes Beaux-Parents

A Monsieur le Professeur J. DECOURT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

et à la Clinique Endocrinologique de la PITIE

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profond respect et de notre gratitude
pour son enseignement qui nous fut si
précieux.

A Mes Maitres,

Messieurs les Professeurs,

J.L. LORTAT-JACOB, Chirurgien des Hopitaux de Paris

R. KOURILSKY, Médecin des Hopitaux de Paris

M. CONTE, Médecin des Hopitaux de Paris

Messieurs les Professeurs Agrégés,

P. DENOIX, Chirurgien des Hopitaux de Paris

J. BOUVIER, Médecin des Hopitaux de Paris

H. BROCARD, Médecin des Hopitaux de Paris

Messieurs les Docteurs,

R. CATTAN, Médecin des Hopitaux de Paris

R. MALLET, Médecin des Hopitaux de Paris

R. BOURDON, Electro-Radiologiste des Hopitaux de Paris

I - INTRODUCTION

Pendant de longues années, faute d'un diagnostic plus précis, des syndromes endocriniens dans lesquels on hésitait à préciser le sexe étaient appelés "Hermaphrodismes".

La définition en était alors :

"malformation des organes génitaux, caractérisée par la présence, chez le même individu, de quelques uns des caractères apparents des deux sexes". Puis on ajouta à cette définition la notion de "pseudo-hermaphrodisme".

Il fallut les progrès de l'histologie, de l'embryologie, de l'hormonologie, pour que de tels cas perdent ce vague et ce caractère général, et on est ainsi arrivé à morceler les syndromes susceptibles de comporter des anomalies sexuelles.

Mais, c'est surtout la notion de sexe génétique qui devait radicalement transformer la définition et la classification des divers états pathologiques comportant ces incertitudes sexuelles. On est ainsi arrivé, en 1938, avec la description de TURNER du syndrome qui devait prendre son nom. Il s'agissait ici d'une insuffisance staturale, de dystrophies congénitales associées, d'une aménorrhée primaire avec infantilisme sexuel et hypersécrétion réactionnelle de F S H.

Pour expliquer la symptomatologie observée, on a d'abord invoqué une agénésie ovarienne qui, en effet, avait été constatée lors d'interventions ou de vérifications nécropsiques. Cette agénésie ovarienne paraît satisfaisante et rendait compte des faits observés.

Pourtant, par la suite, les conceptions anatomo-pathologiques relatives au syndrome de TURNER connaissaient de profondes perturbations.

Sur le plan anatomo-pathologique, en effet, le terme d'agénésie ne semble bientôt plus convenir et il est remplacé par celui de "dysgénésie ovarienne". Car on trouve dans la loge ovarienne non pas un ovaire mal développé, mais des structures glandulaires embryonnaires.

Puis ensuite c'est le terme ovarienne, qui, accolé à celui de dysgénésie, ne semble plus rendre compte des faits observés. Et on lui substitue le terme de gonadique qui ne préjuge pas du sexe de la glande. La gonade est la glande sexuelle embryonnaire avec sa différenciation ; ceci sera pleinement justifié lors de la découverte des chromosomes et de la possibilité de leur détermination chez les malades qui présentent un syndrome de TURNER : en effet, ces malades n'ont pas forcément un sexe génétique féminin, et leur équipement chromosomique apparut, d'après les travaux de JOST, de RAYNAUD, de BARR, de LEJEUNE, comme différent de celui de la femme normale.

A cette orientation nouvelle qui fit passer l'agénésie ovarienne par des stades différents aboutissant à la dysgénésie gonadique s'ajoutaient des observations cliniques qui "faisaient éclater le cadre primitif du syndrome de TURNER", comme l'avaient déjà fait les acquisitions anatomo-pathologiques. TURNER avait décrit, outre l'infantilisme, des dystrophies

multiples, congénitales, génétiques disons-nous aujourd'hui. Mais, actuellement, nous disposons d'un certain nombre d'observations de dysgénésies gonadiques dans lesquelles manquent, précisément, ces malformations congénitales, et l'on est arrivé à la conception de certaines formes "acquises". Ces formes acquises le seraient très précocement, au cours même de la vie embryonnaire ; mais on doit les distinguer des formes génétiques qui sont, elles, implacablement fixées dès la fécondation de l'oeuf.

Enfin, une dernière notion est venue enrichir encore les variétés rattachées à la dysgénésie gonadique fondamentale : nous voulons parler du symptôme aménorrhée qui appartient en propre à la description princeps mais qui peut manquer dans certains cas ; il ne s'agit pas alors d'une fonction menstruelle normale, mais d'hémorragies génitales pseudo-menstruelles qui posent des problèmes pathogéniques extrêmement intéressants.

Notre intention n'est donc pas de reprendre dans son ensemble la très vaste et très complexe question des dysgénésies gonadiques, mais d'en étudier quelques aspects nouveaux, aussi intéressants sur le plan pratique que sur le plan dogmatique.

Puisqu'il s'agit de notions récentes, nos recherches bibliographiques, une fois notés les travaux classiques et fondamentaux de TURNER et de ALBRIGHT, se sont limitées à ces dernières années.

TURNER, nous l'avons vu, décrivait un syndrome associant :

- une petite taille
- l'impubérisme
- les malformations congénitales, en particulier
cou palmé et cubitus valgus.

Cette description fut reprise et enrichie en 1942 par ALBRIGHT qui s'attacha, en particulier, au syndrome biologique : élévation considérable de l'excrétion urinaire de la folliculine-stimuline hypophysaire (F S H).

Les observations, en s'amoncelant, confirmaient le bien-fondé d'une conception nosologique du syndrome, tout en soulignant les différences de la lésion gonadique pour une séméiologie bioclinique analogue.

Les travaux expérimentaux de JOST, en 1950, permirent une meilleure connaissance de l'embryogénèse des gonades et de l'appareil génital, et permirent aussi de réviser la notion du sexe des malades atteints de syndrome de TURNER. La technique de BARR, qui détermine le sexe génétique, devait, à partir de 1954, orienter la question vers une voie nouvelle, faire abandonner l'expression agénésie, l'expression ovarienne, adopter le terme de dysgénésie, celui de gonadique : autrement dit, mettre à l'origine du syndrome un vice de développement de la gonade, vice qui semble frapper plus souvent le testicule embryonnaire que l'ovaire embryonnaire.

L'observation de LEMAIRE et collaborateurs, qui date de 1955, devait parfaitement illustrer les nouvelles conceptions du syndrome de TURNER-ALBRIGHT. H. EZES, en 1956, précisait ces conceptions nouvelles.

DECOURT et ses collaborateurs, en 1956 également, abandonnent le terme de TURNER pour ne parler que de dysgénésie gonadique avec aplasie génitale. Le malade, apparemment féminin, possède un sexe génétique mâle. A. NETTER, en 1957, évoque les "dysgénésies ovariennes" ; mais en 1960, cet auteur devait être le premier à décrire une dysgénésie gonadique avec chromosomes XY.

CHAPTAL, en 1957, apportait un cas de dysgénésie gonadique avec manifestations androgéniques ; ainsi, il faut définitivement renoncer au sexe obligatoirement féminin de ces malades.

Cl. LAROCHE et H. BRICAIRE, pourtant, observent en 1958 un syndrome d'agénésie ovarienne et morphologie féminine normale, donc différent de la description princeps de TURNER, puisqu'il n'y avait pas nanisme.

En 1959, BOUDIN, BRICAIRE et TOURNEUR attirent l'attention sur un symptôme assez rare mais qui met une fois encore en défaut la description du syndrome de TURNER : dans des dysgénésies gonadiques vérifiées, des hémorragies génitales sont apparues, il est vrai non menstruelles. Leur pathogénie a été l'objet de très intéressantes discussions physio-pathologiques sur lesquelles nous nous proposons de revenir.

BRICAIRE, TOURNEUR, LÉPRAT et L. DE GENNES viennent d'ailleurs de publier trois observations de dysgénésie gonadique avec hémorragies génitales pseudo-menstruelles (1961).

Dans les formes congénitales vraies, avec dystrophies multiples,

KOSOWICZ croit trouver un signe constant permettant le diagnostic, une aplasie du condyle tibial.

Citons encore l'observation de RAMBERT, concernant un syndrome de TURNER dans lequel les malformations congénitales intéressaient le rein, tant sur le plan morphologique (rein en fer à cheval) que fonctionnel (diabète phosphatique).

Enfin, au Premier Congrès International d'Endocrinologie, à Copenhague, en juillet 1960, CERVINO et ses collaborateurs ont exposé les notions les plus récentes concernant les dysgénésies gonadiques.

Question bien à l'ordre du jour par conséquent, en pleine évolution, très intéressante pour ce caractère de nouveauté que de récentes acquisitions lui donnent, mais déjà suffisamment étudiée pour en permettre un exposé sur trois points essentiels ; la notion de formes génétiques avec malformations associées, la notion de formes acquises au cours de la vie embryonnaire, sans malformations, la notion enfin de possibilité d'hémorragies génitales pseudo-menstruelles, dont la physiopathogénie pose maints problèmes.

II - FORMES GENETIQUES AVEC MALFORMATIONS.

Ces formes réalisent le syndrome décrit en 1938 par TURNER, et primitivement considérées comme concernant exclusivement une agénésie, puis une dysgénésie de l'ovaire.

Ce n'est que tout récemment, en 1956 semble-t-il, que parurent les premiers cas de détermination du sexe génétique, révélant qu'il pouvait s'agir souvent, et même le plus souvent, d'une agénésie, d'une dysgénésie testiculaire. C'est le cas de LEMAIRE et Collaborateurs qui, le premier en France semble-t-il, concerna un syndrome de TURNER frappant une malade dont le sexe génétique était indiscutablement mâle.

EZES, d'Alger, en 1949, avait déjà exposé des opinions nouvelles sur le sexe génétique des malades atteints de syndrome de TURNER, en se basant sur les travaux expérimentaux de A. JOST et de A. RAYNAU). Ces auteurs avaient pu, en effet, par castration chez le mâle, orienter le développement sexuel dans le sens féminin, sans développement des voies masculines. Ce qui incitait EZES à formuler l'hypothèse selon laquelle le sexe génétique pourrait, dans le syndrome de TURNER, ne pas être toujours et nécessairement féminin. EZES écrivait :

"L'application de ces données récentes jette un jour singulier sur le syndrome de TURNER. Ainsi, nous comprenons que quel

- 3 -

que soit le sexe génétique initial un arrêt du développement gonadal sous l'influence d'un trouble hormonal, d'une intoxication ou d'une infection maternelle, ne laisse persister, quel que soit le sexe génétique de la gonade, que le canal de Müller qui va se développer en dehors de l'intervention de tout facteur humoral embryonnaire".

On pouvait également poser l'hypothèse que le maintien et l'évolution ultérieure du canal de Müller sont protégés par les oestrogènes maternels. Mais, si les organes génitaux externes des sujets présentant le syndrome de TURNER ont une morphologie féminine sans ambiguïté, par contre les conduits génitaux internes ne sont pas toujours parfaitement développés. La coelioscopie peut parfois montrer des trompes et un utérus normaux, mais parfois aussi, l'appareil génital reste réduit à un repli transversal de quelques millimètres.

EZES se demandait si ces différences d'aspect n'étaient pas dûes à la réceptivité inégale des canaux de Müller aux oestrogènes maternels, celui des femelles génétiques étant plus réceptif que celui des mâles génétiques, et, par suite, se développant plus parfaitement.

Mais ce développement inégal, pour EZES, ne pourrait être dû au fait que le facteur qui agit sur l'ébauche gonadale d'une femelle génétique ait exercé son action à un stade plus ou moins avancé de sa différenciation ; la sensibilité d'une ébauche à une action tératogène se manifestant pendant un temps très court. D'où la conclusion de EZES :

"Nous sommes donc dans l'impossibilité d'affirmer quel est le sexe génétique d'un sujet présentant un syndrome de TURNER. Mais nous sommes tellement habitués à désigner le sexe d'un sujet d'après

la morphologie de ses caractères sexuels primaires externes ou internes, qu'il nous faudra modifier nos habitudes de penser en présence d'un syndrome de TURNER. Nous dirons qu'il est caractérisé par une aplasie gonadale associée à d'autres malformations congénitales".

L'observation de LEMAIRE concerne une jeune fille de 18 ans et 10 mois, venue consulter pour absence de puberté ; sa taille est de 1, 33 m, son poids de 36 kg. Cette insuffisance staturale est globale et bien proportionnée, le développement psychomoteur et intellectuel est normal. A l'examen clinique, on trouve des malformations associées :

- un ptérygium colli, cou palmé décrit par TURNER
- un retrognatisme de la mandibule par atrophie du maxillaire inférieur
- une transparence des dents dont l'axe est dévié, la voûte palatine étant étroite et ogivale
- quelques naevi pigmentaires sur les joues, le cou, les membres supérieurs.

L'examen génital a montré : l'absence de glande mammaire, une vulve infantile, à orientation très antérieure, des grandes lèvres hypoplasiques, des petites lèvres atrophiques, un orifice vulvaire et un méat urétral atrophiés ; peu de toison pubienne et axillaire.

L'examen radiologique du squelette montre en outre une malformation vertébrale latente, agénésie de l'apophyse épineuse de la troisième cervicale, des cartilages de conjugaison du poignet encore ouverts, une selle turcique petite et fermée.

Le syndrome biologique comporte surtout une dissociation

entre les phénolstéroïdes et les corticoïdes qui sont très faibles, et les taux relativement normaux des 17-céto, 3 alpha et 3 beta stéroïdes. Le diagnostic de syndrome de TURNER-ALBRIGHT est confirmé par le dosage de la F S H, le taux d'excrétion par 24 heures s'étant révélé à deux reprises supérieur à 96 Unités-Souris ; la coelioscopie devait confirmer définitivement le diagnostic :

on ne voit pas d'utérus, mais seulement deux tractus du volume d'un ligament rond correspondant aux canaux müllériens se réunissant sur la ligne médiane, et une ébauche de ligament rond filant vers les fosses inguinales ;

à gauche, rien de plus, pas d'ovaire ;

à droite, un tractus blanchâtre, situé derrière le canal müllérien droit, s'engage sous le caecum.

Le traitement hormonal a comporté :

une hormone de croissance, 100 U. Rat par jour pendant deux mois ;

5 cg d'extrait thyroïdien tous les jours et 1 mg de diéthylstilboestrol 20 jours par mois, pendant quatre mois.

Les résultats ont été excellents : croissance, développement mammaire, évolution psychologique.

Au 5^{ème} mois, à l'arrêt des oestrogènes, survient une hémorragie génitale de cinq jours qui se répète deux mois plus tard, puis les mois suivants. Mais la malade devient indocile et le traitement est mal suivi. Actuellement pourtant, il est régulier, 1 mg de Diéthylstilboestrol pendant 20 jours, puis deux injections de 10 mg de Progestérone, ce qui entraîne régulièrement une hémorragie menstruelle. Pourtant la croissance

reste lente, 1 centimètre tous les six mois, le développement génital reste incomplet : glandes mammaires infantiles, organes génitaux prépubères.

Tous les signes du syndrome de TURNER sont ici réunis : retard de croissance, persistance de l'ouverture des cartilages de conjugaison ce qui est théoriquement de bon pronostic pour le retard statural ; infantilisme ; dystrophies nombreuses, cou palmé, micrognathisme, dystrophie vertébrale, naevi.

Le syndrome biologique ne manque pas non plus, avec l'obligatoire augmentation de l'excrétion urinaire de la folliculo-stimuline, coexistant avec la faible quantité d'oestrogènes : Folliculine à traces non dosables, stéroïdes à la limite inférieure de la normale, souvent taux de phosphore sérique abaissé. Enfin, la détermination génétique du sexe sur la peau a démontré qu'il s'agissait d'un sujet génétiquement mâle. Finalement, et malgré les hémorragies, le traitement à base d'oestrogènes et d'extrait thyroïdien n'a guère modifié la morphologie ni favorisé la croissance.

Parmi les malformations congénitales qu'il est possible de rencontrer en association avec le syndrome de TURNER, il faut citer comme particulièrement illustratives les malformations rénales dont la pathogénie a été maintes fois discutée. KLOTZ, en 1954, avait abordé les rapports entre malformations rénales et hypotrophie staturale ; HOJILLON dans des travaux publiés entre 1953 et 1956 a démontré expérimentalement

les relations embryologiques étroites qui existent entre le mésonéphron et la gonadogénèse. L'apparition de malformations congénitales du rein jette donc des lumières intéressantes sur la pathogénie du syndrome dans son ensemble.

L'origine génétique, du syndrome et des malformations associées, prend un jour nouveau depuis que l'anomalie de la formule chromosomique chez ces malades a été établie. DECOURT et ses collaborateurs ont en effet constaté l'absence d'un hétérochrome sexuel dans les cellules des sujets réalisant le syndrome de TURNER complet, c'est-à-dire avec nanisme, avec malformations, avec chromatine négative. ;

Dans l'observation très démonstrative à cet égard, tout récemment apportée par RAMBERT, CANIVET, QUICHAUD et TISSIER, l'exploration rénale systématique a permis de mettre en évidence deux anomalies :

l'une anatomique, sous la forme d'un rein en fer à cheval,

l'autre fonctionnelle, sous la forme d'un trouble du métabolisme phospho-calcique avec diabète phosphatique.

La malade de RAMBERT et collaborateurs est une jeune fille de 18 ans, hospitalisée pour nanisme et retard pubertaire. Les six autres membres de la fratrie à laquelle elle appartient sont normaux. Cette jeune fille a toujours été retardée du point de vue croissance et aussi du point de vue sexuel. Outre son nanisme, 1, 34 mètres et 45 Kg, son aspect est trapu, viriloidé, on trouve encore quatre naevi pigmentaires, une voûte palatine ogivale, une vulve infantile mais un clitoris assez développé, une atrésie vaginale. Au toucher rectal, on perçoit une petite masse ferme, du volume d'une cerise, flanquée de deux ligaments latéraux, fibreux.

Le syndrome de TURNER est confirmé par le syndrome biologique, F S H de taux élevé, chromatine sexuelle négative. Une laparotomie exploratrice montre un appareil génital pathologique, utérus de taille réduite, ovaires remplacés par un tractus blanchâtre allongé dans lequel l'examen histologique révélera un îlot microscopique de cellules d'aspect endocrinien.

Les dosages hormonaux urinaires montrent des taux des 17 céstéroïdes et des 17 hydroxycorticostéroïdes augmentés notablement, la stimulation par A C T H augmente faiblement les 17 céstéroïdes, et à la limite de la normale les 17 O H. La folliculine n'est pas modifiée par le test.

L'urographie intra-veineuse devait révéler un rein en fer à cheval, et les épreuves et dosages biologiques un trouble profond du métabolisme phosphocalcique avec diabète phosphatique :

hypocalcémie à 89 mg avec phosphorémie normale,
phosphatases alcalines plutôt basses,
mais surtout hypercalciurie relative à 245 mg,
hyperphosphaturie considérable avec phosphurie entre 2 300 et
3 850 mg,
cléarence phosphorée très élevée : 46, 4 et 47, 2 cm³,
enfin, P S P très abaissé à 44 et 33 pour 100.

Les anomalies rénales, morphologiques, ne sont pas exceptionnelles dans le syndrome de TURNER et récemment RAMBERT en collationnait 27 cas publiés :

six fois, il s'agissait de rein en fer à cheval,

deux fois de rein unique,
une fois d'atrésie rénale gauche,
six fois de dédoublement des uretères et des bassinets,
une fois de malrotation des reins,
deux fois d'hydronéphrose bilatérale,
une fois de bassinets anormaux avec rein gauche ectopique,
huit fois de malformations urinaires diverses.

Certaines de ces observations ont particulièrement attiré notre attention, surtout celles de date récente et qui ont pu bénéficier d'une recherche du sexe génétique.

Tout d'abord, la notion de nanisme est constante et nous trouvons des statures entre 117 et 148 centimètres au plus, souvent de l'ordre de 130 - 135 centimètres.

Un cas de GRUMBACK et WILKINS, de 1955, avec uretère double, comportait une chromatine sexuelle négative ; de même, le cas de GILBERT DREYFUS, publié en 1956, qui concernait un syndrome complet, avec nanisme à 133 centimètres et malformations urinaires sous la forme de rein en fer à cheval, hypertension artérielle, artères polaires bilatérales et artère polaire inférieure droite ; ici encore, la recherche de la chromatine sexuelle a été négative.

Dans les cas de EHRENFELD et BROMBERG, publiés en 1958, il existait :

dans le premier, un nanisme à 1, 28 mètre, une malrotation des deux reins, une chromatine sexuelle négative,

dans le second, un nanisme à 1, 46 mètre, un bassinets bifide avec

dilatation calicielle, la recherche de la chromatine sexuelle étant négative.

DELZANT, en 1960, a publié un cas de syndrome de TURNER avec taille "petite", anomalie rénale sous forme de rein en fer à cheval, recherche de la chromatine sexuelle négative.

Enfin, le cas de RAMBERT que nous avons exposé plus en détail, avec nanisme à 1, 34 mètre, rein en fer à cheval, diabète phosphatique, recherche négative de la chromatine sexuelle.

Pour HOFFENBERG, la malformation rénale associée, qui, de l'avis de tous, répond au même mécanisme pathogénique que la dysgénésie gonadique, relèverait pourtant de faits différents selon les auteurs :

action de deux gènes fixés sur un même chromosome, pour HOFFENBERG,
action d'un seul gène pléiotropique, pour WILKINS.

Dans toutes les hypothèses, la nature génétique du syndrome ne fait aucun doute. On l'explique de la façon suivante :

la gonade est d'abord indifférenciée, son aspect initial étant le même pour les deux sexes. A la cinquième semaine de la vie embryonnaire apparait de chaque côté la crête génitale au niveau de laquelle vont migrer les cellules germinatives primitives. Le mésonephron et l'épithélium coelomique contribuent à son développement. La crête reste toujours identique pour les deux sexes à la sixième semaine ; mais, c'est au cours de la septième semaine que la gonade mâle, à partir de cette ébauche, se différencie, par le développement des tubes séminifères ; les cellules de Leydig se différencient vers la huitième semaine. Si l'évolution se fait vers la gonade femelle, l'indifférenciation persiste plus longtemps

et l'ovaire ne s'ébauche que vers la dixième semaine. Ainsi, entre la septième et la dixième semaine, le sexe de l'embryon n'est déterminé que par la présence - ou l'absence - des tubes séminifères.

Les voies génitales sont d'abord représentées de chaque côté par deux canaux qui se développent au stade de la gonade indifférenciée : les canaux de Wolf, d'origine mésonéphrotique qui apparaissent au cours de la cinquième semaine, les canaux de Müller, qui se forment à partir de la crête génitale au cours de la sixième semaine et sont achevés à la huitième semaine. Chacun d'eux n'a qu'une seule possibilité de développement : les canaux de Müller dégénèrent lorsque l'évolution se fait vers le sexe mâle ; il en est de même pour les canaux de Wolf lorsque l'évolution se fait vers le sexe femelle.

Des biopsies prélevées au niveau des gonades, chez des sujets atteints de syndrome de TURNER, ont donné des aspects identiques à ceux des gonades primitives, embryonnaires, non encore différenciées : stroma non spécifique, restes d'origine mésonéphrotique, mais ni structure folliculaire, ni tube séminifère. En somme, tout se passe comme si le gonocyte, sidéré dans son évolution, n'avait pu réaliser sa migration, ou, si cette migration a eu lieu, aboutir aux poussées prolifératives de l'épithélium germinal (GUINET).

Mais, ce qui est curieux à constater, c'est que, malgré ce défaut de développement d'une gonade "qui n'a d'ovaire que son emplacement anatomique", la différenciation embryonnaire des caractères sexuels primaires ne s'effectue pas moins normalement, gonoductes se différenciant dans le

sens femelle, avec développement de l'utérus et des trompes aux dépens des canaux de Müller, tandis-que le sinus urogénital et le tubercule génital s'orientent dans le sens homologue.

Les travaux expérimentaux de JOST et de RAYNAUD ont précisé que le testicule foetal n'exerce que pendant une très brève période une action de morphogénèse sur le tractus génital. La différenciation du système génital chez un embryon mâle castré ou un embryon femelle intact se fait, par contre, sans l'intervention d'hormones ovariennes ou de substances féminisantes extra-ovariennes. On arrive alors à se demander avec JOST et WILKINS si, dans certains cas de syndrome de TURNER, les sujets n'étaient pas génétiquement des mâles qui se seraient développés selon le phénotype femelle par suite d'une atteinte très précoce des testicules embryonnaires. Hypothèses confirmées par la détermination du sexe génétique, par la recherche de la proportion de noyaux cellulaires contenant une masse de chromatine trouvée dans 69 % des cellules femelles et dans 5 % seulement des cellules mâles.

Le cas de LEMAIRE a été des premiers à bénéficier de cette détermination qui a montré, chez la malade réalisant un syndrome de TURNER très complet, un sexe génétique mâle.

III - FORMES ACQUISES, SANS MALFORMATION ASSOCIÉE.

Il existe des exemples de dysgénésies gonadiques qui se détachent du cadre classique de syndrome de TURNER, en particulier par l'absence de malformation associée.

Le cas de CHAPTAL et collaborateurs répond à cette définition : il s'agissait d'un enfant de dix ans, de développement physique et psychique normal, mais qui présentait un état d'ambiguïté sexuelle évoluant en dehors de toute autre malformation. L'examen montra en effet l'existence d'une verge très courte, d'une longueur d'un centimètre, au sommet de laquelle se trouvait un orifice urétral qui aboutissait dans un sinus uro-génital. On ne trouve ni scrotum, ni fente génitale.

L'examen gynécologique révèle l'absence d'ovaire, de trompe, d'utérus. Ce qui est confirmé par une exploration chirurgicale. Une biopsie est pratiquée sur une ébauche d'organe située à la place normale de l'ovaire. L'examen histologique montre la présence de résidus Wolffiens et un aspect d'épididyme non développé. Enfin, la détermination du sexe génétique sur une biopsie cutanée permet d'affirmer que celui-ci est mâle.

Ainsi, le malade n'est :

ni un pseudo-hermaphrodite,

ni un sujet atteint d'agénésie gonadique réalisant le syndrome de
TURNER.

Pour CHAPTAL, se fondant sur les travaux expérimentaux de
JOST, tout se passe comme si cet enfant, à l'état d'embryon, avait subi,
entre la sixième et la huitième semaine de la vie intra-utérine, un dé-
but d'imprégnation mâle provoquant une atrophie des éléments de Miller;
puis comme s'il avait ultérieurement présenté, entre la 8^{ème} et la
16^{ème} semaine, une altération de sa gonade mâle, inhibant la poursuite
de l'évolution et du développement des éléments Wolffiens.

Il est assez difficile de classer le cas de NETTER et collabo-
rateurs, concernant une dysgénésie gonadique avec chromatine XY. :

il s'agissait d'un cas se présentant comme une aménorrhée primaire
avec utérus, pilosité normale et développement mammaire spontané.
Les F S H dépassent 100 U.S. La chromatine nucléaire donne un type
mâle. Le caryotype comprenait 46 chromosomes dont un chromosome X
et un chromosome Y.

A l'intervention exploratrice, on trouve une minuscule gonade
située à l'extrémité antérieure du ligament rond droit, et rien à
gauche. Cette gonade apparaissait très dysgénétique. Elle compre-
nait, en effet, une corticale pseudo-ovarienne, au dessous de laquel-
le on a trouvé des tubes très atrophiques, dont certains contenant
des cellules de Sertoli, d'autres étant hyalinisés. On ne trouve
pas de cellule de la lignée germinale.

Les cellules de Leydig sont très nombreuses. Le reste est très développé. On trouve enfin un canal wolffien pseudo-épididymaire, et une trompe de Fallope typique.

Cette observation diffère d'un cas de testicule féminisant. Le diagnostic d'hermaphrodisme vrai doit également être rejeté.

On peut alors admettre qu'il s'agit bien d'une dysgénésie gonadique mâle, mais c'est la première fois qu'elle est décrite avec un caryotype XY, ce qui s'oppose au caryotype XO des dysgénésies gonadiques publiées jusqu'à ce jour.

Pour GILBERT-DREYFUS, ce cas concernerait une dyshypogénésie testiculaire.

IV - SIGNIFICATION DES HÉMORRAGIES GÉNITALES

Dans la description princeps de TURNER, le syndrome d'agénésie ovarienne, devenu de dysgénésie gonadique, comportait une aménorrhée primitive. Que faut-il alors penser des observations qui comportent une hémorragie génitale pseudo-menstruelle ?

C'est surtout en France, à H. BRICAIRE et à ses collaborateurs que l'on doit des travaux sur la question. Ces auteurs ont en effet signalé la possibilité, au cours de dysgénésies gonadiques authentiques, de voir survenir quelques hémorragies génitales apparaissant suivant un rythme irrégulier, au voisinage de la puberté. Ces hémorragies ont pu se réduire à deux ou trois saignements et même à un épisode unique ; mais parfois aussi, les hémorragies se sont reproduites pendant deux à cinq ans, puis finirent par cesser complètement. Pour les désigner, on a proposé le terme d'aménorrhée "para-primaire" (BRICAIRE). La signification de ces hémorragies a donné lieu à diverses interprétations : peut-être, dans quelques cas, s'agit-il d'une sécrétion oestrogénique plus ou moins cyclique et transitoire provenant de reliquats ovariens, ou encore leur point de départ est-il cortico-surrénal si l'agénésie gonadique apparaît comme totale.

Tout récemment, H. BRICAIRE, L. de GENNES et leurs collaborateurs ont exposé trois observations de ce type :

- une jeune-fille de 19 ans qui présente une dysgénésie gonadique attestée cliniquement par l'impubérisme avec bouffées vasomotrices ; biologiquement, par l'élévation du taux de F S H urinaire ; anatomiquement, par l'absence de gonade à la coelioscopie ; histologiquement enfin, par un sexe chromatinien mâle. Pourtant, le tableau s'est distingué de celui de TURNER par l'absence d'insuffisance staturale, par la discrétion des malformations associées, mais surtout, par l'existence de quelques épisodes hémorragiques pseudo-menstruels tous les deux ou trois mois pendant un an, vers l'âge de 17 ans, précédés d'une tension mammaire, mais non influencés par une thérapeutique oestro-progestéronique.

- le deuxième cas concerne une jeune fille de 20 ans, avec syndrome de TURNER caractérisé : par la clinique, nanisme, aménorrhée ; par la biologie, élévation de la F S H ; mais ici le sexe chromatinien est femelle. L'évolution fatale par gliome kystique cérébelleux permet de constater la présence d'ovaires rudimentaires, d'aspect non fonctionnel. Pourtant, à l'âge de la puberté, il s'est produit une hémorragie génitale spontanée et certaine, bien que discrète.

- Le troisième cas enfin concerne une jeune fille de 18 ans chez qui existe un syndrome de TURNER très net : cliniquement, aménorrhée, nanisme, infantilisme génital ; biologiquement, taux élevé de F S H ; génétiquement, sexe chromatinien masculin.

Toutefois, ce tableau classique de TURNER diffère de la sympto-

matologie habituelle par l'apparition d'une hémorragie génitale pseudo-menstruelle, il est vrai unique et apparue au décours d'une série d'injections de gonadotrophines.

L'aménorrhée, considérée jusqu'ici comme stigmatte fondamental du syndrome de TURNER, peut ne pas être primaire, alors que les autres caractéristiques sont bien présentes. H. BRICAIRE dit avoir retrouvé une quinzaine de cas de TURNER avec hémorragie génitale pseudo-menstruelle. Il en retient six assez complètes et analogues aux siennes pour pouvoir être retenues :

- cas de MICHELIN, jeune fille de 23 ans, avec nanisme, caractères sexuels secondaires peu développés, taux de F S H élevé, ovaires rudimentaires, petit utérus, et hémorragies répétées pendant un an avant l'aménorrhée définitive.
- cas de PERRAULT et KLOTZ, chez deux malades avec surdimutité, nanisme, utérus atrophique, sans trompe et ovaire, mais hémorragie génitale à l'âge de 13 ans, dans un cas ; malformations multiples et hémorragies répétées pendant trois ans à partir de l'âge de 12 ans et demi, dans l'autre cas.
- cas de NETTLER, chez une femme de 30 ans ayant un TURNER indéniable, mais qui, à 16 ans, avait eu deux ou trois hémorragies génitales spontanées.
- cas de GUINET, concernant un syndrome de TURNER, avec une hémorragie génitale en dehors de toute hormonothérapie.

- cas de HOFFENBERG enfin, jeune fille de 21 ans, très petite, avec de nombreuses anomalies, un taux de F S H élevé, un utérus minuscule, quelques vestiges de gonades à la face postérieure des ligaments larges, sans follicule ni cellule interstitielle ; à la biopsie cutanée, sexe chromatinien mâle. Pourtant, des hémorragies génitales d'une durée de trois jours s'étaient produites spontanément, tous les un à trois mois pendant cinq ans, entre 15 et 20 ans d'âge.

Comment expliquer ces hémorragies génitales pseudo-menstruelles en présence de dysgénésie gonadique vérifiée ?

L'origine génitale basse des hémorragies semble improbable ;

L'origine thérapeutique du saignement est plus plausible. La malade a pu être soumise à un traitement par oestrogènes ou Progestérone et l'avoir oublié : car, dans toutes ces observations, c'est rétrospectivement que ces hémorragies sont signalées dans la plupart des cas. Ce n'est que dans la troisième observation de BRICAIRE que le caractère spontané des hémorragies, en dehors de toute hormonothérapie, a pu être affirmé.

Il faut donc admettre que dans quelques cas de syndrome de TURNER, une source endogène d'hormones à potentiel oestrogénique survit, expliquant ainsi les taux de folliculine urinaire constatés dans quelques cas.

Mais, quelle est l'origine de ces hormones à potentiel oestrogénique ?

L'ovaire : même en présence d'un ovaire rudimentaire constaté à la coelioscopie, on a pu histologiquement trouver un peu de tissu encore fonctionnel, possédant quelques follicules bien développés (deuxième cas

de PERRAULT et KLOTZ). Des ébauches ovariennes, parfois trouvées à l'examen, ne pourraient-elles en effet pas être le siège d'une sécrétion hormonale suffisante pour rendre compte de ces quelques hémorragies ? Ce qui serait d'autant plus vraisemblable, que ces épisodes pseudo-menstruels apparaissent au voisinage de la puberté. Il y aurait donc une stimulation, éphémère certes, de la fonction ovarienne, comme ce fut le cas dans la troisième observation de BRICAIRE, à la suite d'injections de Gonadotrophine. EZES a vu se développer des ébauches ovariennes, à la suite de la correction chirurgicale d'une coarctation aortique par une opération de Crafford, et s'installer par la suite un cycle menstruel régulier.

Pourtant, on a pu constater des hémorragies chez des malades dépourvus de tout parenchyme ovarien histologiquement reconnaissable. Comment alors expliquer les faits observés ?

L'existence de tissu ovarien ectopique fonctionnel est douteuse. BRICAIRE pense qu'il est davantage logique d'envisager une autre source d'oestrogènes : le cortex surrénal. En l'absence de gonade chez ces malades, "des fluctuations brusques affectant la sécrétion d'oestrogènes surrénaux ne seraient-elles pas susceptibles d'entraîner une petite desquamation de l'endomètre, comme cela se passe dans les hémorragies dites de privation" ? Fluctuations spontanées, ou provoquées par un stress (opératoire par exemple). De plus, l'endomètre des femmes atteintes de syndrome de TURNER est remarquablement sensible aux oestrogènes : malgré l'hypoplasie utérine, l'administration thérapeutique d'oestrogènes déclenche une réaction et est souvent suivie d'un cycle artificiel. Par ailleurs, tout se passe comme si le récepteur endométrial était plus sensible aux oestrogènes que les autres récepteurs sexuels, en particu-

lier mammaires. Même chez les malades présentant des hémorragies génitales pseudo-menstruelles, en effet, les glandes mammaires peuvent demeurer très atrophiques. Dans la puberté physiologique, c'est le phénomène inverse qui est observé.

KLOTZ propose alors d'admettre que, dans le syndrome de TURNER, il existe des anomalies de la réceptivité tissulaire. L'origine cortico-surrénale des hémorragies chez ces malades reste du domaine de l'hypothèse ; pour résoudre le problème, il faudrait procéder à des dosages d'oestradiol, d'oestrone, et des composés oestrogéniques avant et après perfusion d'A C T H. A cet égard, BRICAIRE rappelle qu'avec Cl. LAROCHE il a constaté que la folliculine, au taux de 15 et 40 gamma avant toute stimulation, ne s'est pas élevée après administration de gonadotrophines Chorionique, mais est montée à 290 microgamma après l'injection intraveineuse d'A C T H.

Étant donné la rareté de ces hémorragies génitales pseudo-menstruelles dans le syndrome de TURNER, ces manifestations gardent un intérêt plus dogmatique que pratique. Mais peut-être apporteront-elles des éléments nouveaux dans un état pathologique qui conserve encore tant de points obscurs ...

V - CONCLUSIONS

- I - Le syndrome de TURNER, décrit en 1938, comportait une série de caractères cliniques, biologiques, sexuels, qui paraissaient bien répondre au terme d'agénésie ovarienne. Par la suite pourtant, on préféra le nom de dysgénésie et la découverte de sexe chromatinien mâle, la notion embryogénétique d'une gonade indifférenciée, aboutirent au terme de dysgénésie gonadique.
- II - Pourtant, même mieux précisé, le syndrome devait éclater, et, à côté de ses formes classiques, comportant des malformations congénitales, un nanisme, un impubérisme, on décrivit des cas sans malformation associée et que l'on pensa être acquis - au cours de la vie embryonnaire certes - et non plus, génétiquement déterminés.
- III - Des observations enfin ont montré que l'aménorrhée primaire qui appartient au syndrome complet pouvait manquer et ne survenir que secondairement, après une période plus ou moins courte, se situant généralement autour de la puberté physio-

logique. Quant aux causes de ces hémorragies génitales pseudo-menstruelles, elles sont discutées : reliquat de tissu ovarien fonctionnel, effet thérapeutique, origine cortico-surrénale d'hormones à propriétés oestrogéniques, particulière sensibilité de l'endomètre des malades atteintes de syndrome de TURNER aux incitations hormonales, alors que les autres récepteurs, mammaires en particulier, semblent réfractaires.

IV - Bien des obscurités persistent sur la nature et la physiopathogénie des dysgénésies gonadiques. Les progrès effectués dans la détermination du sexe génétique, dans le dosage et le fractionnement des hormones, permettront sans doute de poursuivre les travaux qui, déjà, ont donné aux dysgénésies gonadiques un aspect plus conforme aux faits observés, et qui demeuraient jusqu'ici assez inexplicables.

Vu, le Président de Thèse

Professeur J. INZOUZI

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

VI - INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

G. BOUDIN, H. BRICAIRE, R. TOURNEUR, J. LEPRAT.

- Dysgénésies gonadiques avec hémorragies génitales pseudo-menstruelles. (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, séance du 5 juin 1959).

B. BOURBIE-PECAUD.

- Contribution à l'étude clinique du syndrome de Turner. (Thèse de Paris 1958).

H. BRICAIRE, R. TOURNEUR, J. LEPRAT, L. de GENNES.

- Les dysgénésies gonadiques avec hémorragies génitales pseudo-menstruelles. A propos de trois observations personnelles. (Presse Méd. LXIX, pages 425-427, 25 février 1961).

J.M. CERVINO, J. MAGGIOLI & collaborateurs.

- Disgenesias gonadales. (I^{er} Congrès Intern. Endocrinol. Copenhague, juillet 1960).

J. CHAPTAL, R. JEAN, P. PAGES, Mme CAMPO, BONNET, DUNTZE.

- Sur un cas de dysgénésie gonadique avec manifestations androgéniques. (Société de Pédiatrie, 18 juin 1957).

J. DECOURT, J.P. MICHARD, L. LOUCHART, P.M. DOUMIC.

- Dysgénésie gonadique avec aplasie génitale et Morphologie eunuchoïde chez un sujet apparemment féminin mais de sexe génétique mâle. (Annales d'Endocrinol. XVII pages 60-67 1956).

H. EZES.

- Dysgénésie gonadique et sexe génétique - Syndrome de Turner-Albright - (Presse Méd. LXIV Page 423, 3 mars 1956).

J. KOSOWICZ.

- Changes in the medial tibial condyle. A common finding in Turner's syndrome. (Acta Endocrinol. XXXI, pages 321-323, 1959).

Cl. LAROCHE, H. BRICAIRE, F. CHAIN.

- Une observation d'agénésie ovarienne sans nanisme et avec morphologie féminine normale (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris LXXIV. page 279, 21 mars 1958).

A. LEMAIRE, E. HOUSSET, J.P. MICHARD, Ch. SORS.

- Dysgénésie gonadique et sexe génétique. - syndrome de Turner-Albright - (Presse Méd. LXIII, pages 1785-1787, 25 décembre 1955).

A. NETTER.

- Dysgénésies ovariennes.
Fonction endocrine du testicule, (8° Masson Ed. - Paris 1957).

A. NETTER, A. LAMBERT, & collaborateurs.

- Dysgénésie gonadique avec chromosomes XY : premier cas. (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 26 février 1960. Société d'Endocrinol. 4 février 1960).

P. RAMBERT, J. CANIVET, J. QUICHAUD, M. TESSIER.

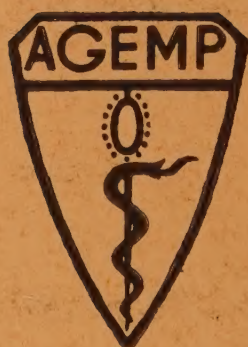
- Syndrome de Turner et anomalies rénales congénitales. A propos d'un cas avec rein en fer à cheval et diabète phosphatique. (Presse Méd. LXVIII, pages 1836-1838, 5 novembre 1960).

H.H. TURNER.

- A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. (Endocrinology XXIII, page 566, 1938).
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - Introduction	1
II - Formes génétiques	7
III - Formes acquises	18
IV - Signification des hémorragies génitales	21
V - Conclusions	27
VI - Indications bibliographiques	29



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante

PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-96